CamTeam

Biochemistry

Lipid Dr/ Abass

VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

بسم الله الرحمن الرحيم

Chapter: lipid -Record Number: 26

◄ النهاردة هنكمل كلامنا عن ال Lipoprotein و هنتكلم عن ال "Metabolism of VLDL" و هنتكلم عن نفس العناوين الى هي synthesis و function و كمان metabolism بيحصل إزاى؟!

- أول حاجه ال synthesis لازم تعرف انها Formed by liver ووظيفة ال VLDL انها transport ال TAG الى extrahepatic tissue ← To liver فال Formed يعنى كده لو انا معنديش VLDL معنى كده ان ال TAG هتراكم في ال liver و يعملى مرض اسمه fatty liver . طيب ايه مكوناته ؟!

✓ قالك كالمعتاد lipid وبروتين بس ده فيه بروتين اكتر من ال chylomicrons وال lipid كالمعتاد Mainly TAG وشويه cholesterol و phospholipid . البروتين بقى الى موجود هنا اسمه (apo-B-100) والى بسميه (nascent VLDL) ال VLDL الوليده او الرئة.

- اما نشوف بقى ال *metabolism* بيحصل ازاى ؟ وهتلاقيه مختلف تماماً عن ال *metabolism* بتاع *CHO*، ال *Liver* يطلغلى *Nascent VLDL* الى بيحتوى على *(apo-B-100)* لما تروح لل *Blood* تاخد *(apo C)* و *(apo E)* من ال *HDL*، بقى عندى *mature VLDL* فيها *apo-B_{100}*، *apo C*، *Apo E* –لكن الزمن غدار يطلع *lipase* و *lipoprotein* و *plasma* والانزيم ده يكسر ال *TAG* ل *glycerol* و *free fatty acid* شفت الفرق فظيع ازاى !! سبحان الله ! وبعدين ال *glycerol* يحصله *uptake* بال *liver* وال *kidney* → *For Gluconeogenesis* وال *fatty acid*، ٩٠% يروح لل *Extrahepatic tissue* و ١٠% على ال *Liver* وبعد ال *hydrolysis* يا جماعه ال *mature VLDL* تفقد *apo-C* ويبقى فاضل عندى بس *apo-B_{100}* و *apo-E* و اسميها *remnants VLDL* او ليها اسم تانى *Intermediate Density Lipoprotein (IDL)* بس لسه عندى كتير *Fat* فيحصل *hydrolysis* تانى بس المره دى بانزيم اسمه *hepatic lipase* واكسر ال *TAG* برده نفس الكلام ل *glycerol* و *FFA* ونفس ال *fate* بالظبط بس مع ال *hydrolysis* ده انا فقد *apo-E* ومبقاش عندى غير *apo-*

B_{100} واسمها *LDL* والفرق ما بينها وما بين ال *nascent* ان دى خلاص بقت *low* وخلصت تقريباً كل ال *TAG* اللى معاها بينما ال *Nascent* لسه خارجه من ال *liver* ومليانه *TAG* و *fats* ، ولكن برضه لازم فيها شويه رمته وال *LDL* لسه فيها شويه *TAG* بقوم يحصلهم *exchange* مع ال *HDL* الى ياخد ال *TAG* ويدينا *Cholesteryl ester* وده بيتم بمساعدة ال *apo D* الى اسمه *Cholesteryl ester transfer protein* كده مبقاش عندى *TAG* خالص وبالتالي هي برجله تروح لقبر بس هنا عندى قبرين مش واحد ، قالك ٧٠% بيروحوا ال *liver* عن طريق *receptor* خاصة بال *LDL* او بسميه *(apo B_{100})* اما ٣٠% بيروحوا لل *Extrahepetic tissue* وهو *Source of cholesterol* فيها علشان كده هو ممكن يزود خطر الاصابه بال *atherosclerosis* فلو بصيتوا كده هتلاقوا *metabolism* شبه جداً بتاع ال *CHO* مع اختلافات بسيطه جداً.

- وفى مقارنه انا عاملها في المذكره ما بين ال *chylomicrons* و ال *VLDL metabolism* عمره ما ييجى في الامتحان بس عشان تجمع بيه المعلومات بشكل منظم.

- ندخل بقى على ال " Metabolism of HDL " واللى هيفهم ال Metabolism ده كويس ال disorder هيكون سهل جداً بالنسباله، يلا مع بعض بنفس العناوين.
  - أولاً ال synthesis قالك ده بيطلع من ال liver وكمان من ال small intestine.
  - ال function ايه ! قالك ده بينقلى ال (cholesterol) من ال extra hepatic tissue يوديه ال liver و ده مش الطبيعى، الطبيعى العكس يبقى ده اسمه عكس ال cholesterol transport يبقى اسمه reverse cholesterol transport بس هنا المكونات هتلاقيها مختلفه شويه ، قالك والله ده مكون من phospholipid bilayer و free cholesterol وكمان Apo lipoprotein (A.C.E.D) وده بسميه HDL discoidal .
  - طيب تعالى نشوف بقى ال metabolism بيحصل ازاى ؟!! طيب انا عندى liver و ال intestine هيطلعوا HDL الى هيروح ال extra hepatic tissue وياخد منها ال cholesterol و هو عنده انزيم اسمه Lecithin cholesterol acyl transferase (L.CAT) الى كان بينشط بال

apoA وهو عنده apoA وعنده Lecithin فال
phospholipid bilayer يعنى فال wall of
membrane فياخد FA من lecithin يحطها على
ال cholesterol ويدينى cholesterol ester الى
هو non polar ويدخل جوا في ال core بتاع ال
discoidal HDL يخليه يتنفخ و مره على مرة يتملى اكتر
ويتحول الى Spherical HDLs مصيره انه يحصله
uptake by liver لاما يحوله ل secreted in
bile or bile acid او اعمله packing في new
lipoprotein بس مش دى بس الوظيفه بتاعه ال
HDL ، لا ده ال HDL ده ليه دور فال
metabolism of other lipoproteins لما
اتكلمت على ال chylomicrons جبت سيرته ولما اتكلمت
على ال VLDL جبت سيرته، طيب ايه وظيفته بقى ؟!

- قالك والله it act as reservoir مخزن لكل ال apoproteins وكمان سيادتك ده عنده apo-D (CETp) الى كان بيحوللى ال TAG ل cholesteryl ester والسؤال ده مهم وممكن يجى Short essay :

❖ Role of HDL on the metabolism of other lipoproteins ?!

- طيب جميل نيجى بقى للكلام السهل ال "metabolism of FFA " طب احنا عارفين ان ال form of transport الى بتنقل بيها ال fatty acid هي conjugated to albumin طيب هي جايه منين؟!! ايه الى يخلى تركيزها عالى عند فلان مثلاً؟!!!!
  - ✓ قالك لو انت سيادتك Feeding مصدرها action of lipoprotein lipase على ال chylomicron او حتى ال VLDL اما لو انت fasting من ال lipolysis طيب امتى تزيد اوى عندى في الدم ! قالك لو عندى starvation .
  - وقتها بتعتمد على ال fatty acid oxidation فتزيد ال lipolysis وتزيد ال free fatty acid.
  - طيب مصدرها ايه؟؟!
  - ✓ قالك يحصلها oxidation واقدر اعمل منها keton bodies ما انا fasting او في starvation ، يبقى كلام سهل مفهوش حاجه.
- ادخل بقى في موضوع غايه في الأهمية Disorders of plasma lipoprotein ، قالك ال disorder لأما lipoprotein دى تزيد يبقى عندى hyper lipo
- proteinemia لأما تقل ويبقى عندى hypo lipo

 *proteinemia* .

- نبدأ بأول واحده و اهم واحده الى هي *Hyperlipoproteinemia* ودى لإما تكون *primary* او *secondary* .

1) *Primary* يعنى مشكلة عندى فال *metabolism* بتاعه ال *lipoprotein* نفسها
2) اما ال *secondary* دى حاجه من بعيد مش فال *metabolism* بس اثرت عليهم .

- طيب تعالى نبدأ بال *Primary* و اهم حاجه فيهم ٤ أنواع *type 1,2,3&4* ، وركز اوى بقى : ☺

1) *Type 1* : ده انا عندى نقص في ال *enzyme* الى سميته *lipoprotein lipase* الى هو اهم واحد فيهم ، طيب ده ايه الى ينقصه؟! قالك لأما *genetic* ال *gene* بتاعه مش شغال لإما نقص في ال *apo C-II deficiency* ال *activator* بتاعه ، طيب للى بيفهم لو ال *lipoprotein lipase* ناقص ايه المتوقع يزيد عندى في الدم ؟! ايوه يزيد عندى ال *chylomicrons* وكمان " *VLDL* " وبالتالي يزيد عندى ال *TAG* شفت لو فاهم الدنيا ماشيه إزاى !

٢) *Type 2* : الى اسمه *familial hypercholesterolemia* ده سيادتك نقص (apo B_{100} or LDL) طيب مين اللى هيزيد لو ال LDL receptor نقص عندى ، hyper cholesteroemia وده مرض منتشر بره والعيان بيموت بدرى نتيجه ال atherosclerosis and coronary disease .

٣) *Type 3* : وده نتيجه نقص ال remnant receptors او ال receptors of apo-E وبالتالي اى حاجه اسمها remnant وهنا هيزيد ال TAG وال cholesterol عندى.

٤) *Type 4* : ده بقى مش نقص لا ده زياده overproduction of VLDL نتيجه ان عندى TAG كتير اووى ، وامتى يحصل ده ؟! قالك في ال obesity او type 2 diabetes mellitus وبالتالي في lipolysis كتير، والمرض ده بسميه Familial hypertriacylglyacerolemia عشان ال VLDL زاد وده مليان TAG حضرتك.

- والاربع أنواع دول اهم ما فالموضوع كله

لكن قالك عندى كمان مرض اسمه *hepatic lipase deficiency* وده الى كان بيعمل عندى *hydrolysis* لل *IDL* وبالتالي لو قل ال *IDL* يزيد ويعمل حاجه اسمها *xanthomas* وده عباره عن *nodul* اسمر كده جوا العين *coronary heart disease* ، ممكن كمان يحصل عندى *LCAT* نقص فيه وبالتالي يحصلى *block of revers cholesterol transport* .

- ندخل بقى على ال *(hypolipoproteinemia)* وهنتكلم عن مرضين *Abetalipoproteinemia* والتانيه ال *alpha* اتلغت.
  - طيب نيجى لل *abetalipoproteinemia* وده نفص فال *apo B* والى هو النوعين الى في فال *chylomicrons* فميبقاش عندى وبالتالي مش هعرف اعمل لل *absorption lipid* فتنزل فال *stool (steatorrhea)* ، وموجوده كمان فال *VLDL* الى كان بيشيل ال *TAG* من ال *liver* وبالتالي لو مش عندى يحصل *Fatty liver* وبالتالي يقل ال *TAG* فالدم ، و بكده خلصنا الحاجات الخاصة بال *lipoprotein* .
  - في بقى حاجه اسم *Secondary* بتاع ال *hyperlipoproteinemia* ، ودى زى ما قلنا ملهاش

علاقة بال *metabolism* حاجه من بره اى حاجه بتعمللى زياده قال *Cholesterol* علشان ٣/٢ لازم يتشال على *lipoprotein* في صورة *ester* فطالما هو زاد فأنت مطالب إنك تصنع الى يشيله وبالتالي يبقى عندى *hyperlipoproteinemia* لكن مش عن طريق ال *metabolism* وده بيحصل مع ال *diabetes mellitus* وال *obesity* واى حاجه تزود عندى ال *cholesterol* في الدم.

- نيجى بقى لحاجه مهمة جداً جت في السنين الى فاتت والناس كانت بتشد شعرها : 😃😫

➢ *Lipoprotein A* قالك كل المشكلة انه شبه ال *LDL* ومشكلته انه بيتنافس مع ال *plasminogen* ← *To bind to plasminogen activator* فبيمنع ال *fibrinolysis* و مش هعرف اكسر اى جلطة عندى فيحصل *coronary heart disease* والانسان ممكن يموت فيها .

- طيب وده ممكن الاقيه فين ؟!!

✓ قالك ده ال *Trans fatty acid* تزوده وده موجود فالسمنة .

- كده خلصنا ال *Plasma lipoprotein metabolism* .

- ندخل بقى على شويه كلام بقفل بيه ال *chapter* ودائماً اخر الكلام بتسوبوها و هي مهمة ، وأول عنوان عندى *Role of liver " in lipid metabolis"*
و ده *written* بس مش *common* اووى يعنى.

- خلى بالك ان ال *liver* كان بيعمل تقريباً كل ال *metabolism of lipid* ، و ده مهم لل *lipoprotein metabolism , steroid and phospholipid and of TAG* يبقى كل حاجه في ال *lipid* داخل فيها *liver* عندى ، نيجى لل *metabolism of TAG* ، هو ال *liver* بيعمل ايه ؟؟! ☹

✓ *Uptake of TAG* وال *fatty acid* علشان ال > *Gluconeogenesis*
✓ وكمان ال *liver* كان بيعمل *synthesis of unsaturated fatty acid*
✓ وكمان *synthesis of ketone bodies (ketogenesis)*
✓ وكمان لل *synthesis TAG* يعنى *lipogenesis*
✓ وكمان بيعملى لل *oxidation fatty acid*

فاكر لما اتكلمنا عن ال *B-oxidation* وال *liver* كمان بيحول ال *lipid* الى *Glucose* فال *Gluconeogenesis*

- يعنى ال *liver* مهم اساساً لل *metabolism of lipid* وانت لو مذاكر هتقول الكلام ده كله كملخص لمذاكرتك لل *chapter* مفيش اى كلام جديد بالمره، ما هو الا تجمية.
- كمان سيادتك ال(*liver*) مهم للـ *metabolism* بتاعت الـ *phospholipid* أصله بيعمل *synthesis* وكمان *catabolism* للـ *phospholipid*.
- فاكر لما قسمناهم لـ *glycerol phospholipid* و *sphingo lipid* كان الـ *liver* مهم عشان تصنيع وتكسير ال *phospholipid*.
- طيب نيجي للـ *metabolism of steroid* بيقولك ان ال *liver* كان بيصنع *cholesterol* وكمان بيحوله بحاجه إسمها *7- dehydrocholesterol* و ده مهم جداً ده اللي هو *vitamin D3* وكمان كان بيحولي الـ *cholesterol* لـ *bile acid* و *bile salts* وكمان الـ *liver* كان بيكملي سيادتك *inactivation of steroid hormones*، ده كمان ال *liver* مهم للـ *metabolism of lipoprotein* وعيب أتكلم وقول ان الـ *liver* كان المسؤول عن كل حاجه في ال

كان سيادتك بيعمل ، metabolism of lipoprotein
synthesis وكان بيعمل chylomicron للـ uptake
of VIOL و uptake للـ LDL وكمان HDL وهعيد وقول
ده تجميعه ومش common تيجي فالامتحان بس علشان تبقى فاهم
وبكده يتبقالي عنوانين ودول بقى اللي بيجوا written فالامتحان
وبكده نكون قفلنا الـ chapter اول عنوان
lipotropicfactor وموضوع يسمى fatty liver.نبدأ
بالـ lipotropicfactor قالك لو عايز اعرفه هقول :

Substances used in mobilization of triacylglycerol from liver to tissues

- اي ماده بستخدمها فالـ TAG from liver to tissue اسمها lipotropic factor طيب واحنا اتفقنا ان الـ VLDL هما المسئولين عن TAG transport،يبقى اي حاجه تدخل في تصنيع الـ VLDL اسمها lipotropicfactor طيب لحظه كده مش الـ VLDL lipoprotein compare يعني مكون من lipid و protein ففي حاجات داخله في تصنيع الـ protein part وحاجات فالـ lipid part،طيب زي ايه ؟! قالك اللي داخل فتصنيع

الـ Essential amino ⟶ protein part

acids وحاجات داخله في تصنيع الـ lipid part زي essential fatty acids اللي داخله في تصنيع الـ phospholipid بتاع الـ VLDL كمان سيادتك الـ Inositol وكمان choline اللي بعمل منهم phosphotidylcholine & inositol اللي هما phospholipids او يقولك methyl donors وقالك دول بستخدمهم في تحويل الـ Ethanolamine الى choline والتفاعل ده محتاج methyl group علشان كده بأعتبر الـ methyl donors من الـ lipotropicfactor عشان بحتاجهم فالتفاعل ده بيدني choline اللي بعدين هحتاجه لتصنيع phospholipids

- الـ methyldonors في جسمك ٤ لازم تحفظهم زي اسمك علشان السؤال ده بيجي written ومهم ، اشهر واحد كلنا عرفينه اللي هو SAM وكمان methyl-cobalamin اللي هو B12 و Methyl-THF وده الـ folic acid والـ glycinebetaine وكلمه betaine يعني Trimethyl-glycine طيب يلا بينى عبى اخر موضوع واكتب عليه written لا يخلو منه امتحان (fatty liver) ممكن اسميه hepatic steatosis و steato يعني fat ، طيب تعالى نعرف الـ fatty liver : Extensive

accumulation of lipids in liver

وبما ان الـ *main lipid* عندي هو الـ *TAG* ممكن اعرفها على انها

accumulation of TAG in live

والـ*TAG* اللي موجود *normally* في ال *liver 4%* لو كدا عندي (١٥%) اسميه كدا *fatty liver* المشكله ان الـ*TAG* عندي لو زاد ممكن يعمل *chronic inflammation* اللي بالتالي يؤدي الى *fibrosis* و تليف كبدي فيما بعد لا سمح الله .علشان كدا ممكن اسميه كمان (*steato hepatitis*) طيب انا لازم اسال نفسي سؤال هو ايه يعمل *Accumulation of TAG in liver* وازاي ده يحصل ؟؟ قالك ده نتيجه سببين لأما زياده عندي فال *free fatty acid* والـ *lipogensis* او اما لنقص في ال *lipotropic factor* فمش عارف انقل الـ*TAG* من ← *Tissues liver* ويحصله *accumulation* طيب نيجي للسبب الاول قالك عندي ٤ اسباب يزود لي الـ*free fatty acid* والـ *lipogensis*

- ١- *over feeding of carbohydrate s exceeding the capacity of the liver to store the excess as glycogen*

- اصل الliver ليه ١٥% بس glycogen فلو ال liver ملى ال١٥%وحضرتك لسه بتاكل CHO فالdiet بتحول الTAG ويحصلهACCUMULATION عندي فالLIVER تاني حاجه برده OVER بس المره
- ٢-over feeding of fats
- يعني انت بتاكل ال fat اكثر من قدره ال liver على تصنيع ال VLDL علشان تنقل الFATS دي بره الكبد بتتراكم وتعملي fatty liver نيجي بقى في وقت ال fasting وال starvation يحصل عندي
- ٣- over mobilization of fat from adipose tissue بحيث ان الوقت ده محتاج مصدر للenergyفيكسر ال fatty acid اللي فال adipose tissue وتزيد ال FFA فالدم وتروح على ال LIVER ويحصل accumulation of TAG ويعملي FATTY LIVER السبب الرابع ان يكون في
- ٤-DEFECT in fatty acid oxidation
- مش عارف اعمل oxidation لل fatty acid نتيجه
- (abnormality in VBS)decrease in pantothenic

- وده وظيفته انه بيديني ال *COA enzyme* اللي كان بيشيل ال *fatty acid* فلو مش موجود مش هعرف اعمل *activation* لل *fatty acid* فبيحصل *defect*فال *B-OXIDATION* او ممكن سيادتك لو في مشكله فال *Carnitine shuttle* فال *fatty acid* اللي مش عارف االكسده ده بيتراكم ويعملي *fatty liver* او بقى *dveto alcohdise* طيب ازاي ال *alcohol* يعمللي *fatty liver*؟؟ قالك ال *alcohol* اللي هو ال *ethanod* بانزيم اسمه *alcohol dehydrogenase* يتحول ل*acetaldehyd* وبانزيم اسمه *acetaldehyde dehydrogenase* يتحول الى ← *acetate* *acetyle-COA* يعني انت متصور معايا ان الكربونتين بتوع ال *ETHANOD* هيطلعولي ٢*NADH+H* و *ACETYL-COA* وده يعمل *INHIBITION TO* *KREB'S CYCLE* وبالتالي مش هاعرف االكسد ال *ACETYL-COA* وبالتالي يتجه الى تصنيع ال *TAG* وبالتالي يخصل*ACCUMULATION* و *FATTY LIVER* ادخل بقى في تاني *CAUSE* احنا كده حلصنا اول *CAUSE* اللي هو زياده ال *Lipogensis* وال *free fatty acid*

- السبب الثاني نقص ال *lipotropic factor* يعني نقص الحاجات اللي تدخل في تصنيعه وزي ما قولنا هو *protein part* و *lipid part* اول حاجه خلينا في ال *protein part* لو حصل عندي *essential amino acid deficiency* او *toxic substance* موجوده في ال *liver* ماهو اللي بيصنع ال *lipoprotein* فلو في اي *toxic* البروتين موجود بس مش عارف اصنع ، زي ايه بقى ،قالك *(CCL4)Carbon tetra chloride* و *chloroform* و *phosphorus* و *orsenic* كل دول *toxic substance* عندي .
- او في مرض لسه وخدينه الي هو *abetalipoproteinemia* اللي هو نقص تصنيع ال *apo B-100* نيجي بقى للنقص فال *lipid part* زي نقص ال *essential fatty acid* او نقص ال *inositol* او ال *choline* طيب قالك ايه اللي يخلي ال *choline* ينقص ، قالك والله لو مكلتوش فال *Diet* او نقص قال *methyl donor* و دول معظمهم *vitamins* لو ما اخدتهمش فال *Diet* هجيب مننا انا او خدت ماده تستهلك ال *methyl group* اللي عندي ، قالك المادة دي اسمها *Guanidoacetate* او *nicotinic acid* اللي هو *VB3* اللي ياخد ال

METHYL GROUP ويتحول ل *-methyl*
nicotinic acid وال *guanid oaccetate*
ياخذ ال *methyl* ويتحول ل *creatin* ويستهلك بكده ال *methyl group* .

- وبكده نكون خلصنا موضوع ال *fatty liver*